

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/05, 31/18, 31/66, 31/74	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/07585 (43) Date de publication internationale: 17 février 2000 (17.02.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01922 (22) Date de dépôt international: 3 août 1999 (03.08.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/10074 5 août 1998 (05.08.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HULMES, David [GB/FR]; 9, Impasse Chardon, F-69230 Saint Genis-Laval (FR). COLEMAN, Antony [GB/FR]; Triangle d'Or, 3, rue de Margnolles, F-69000 Caluire (FR). AUBERT-FOUCHER, Elisabeth [FR/FR]; 20, bis rue Franklin, F-69002 Lyon (FR). (74) Mandataire: PHELIP, Bruno; Cabinet Harlé & Phélip, 7, rue de Madrid, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: USE OF CALIX(N)ARENES FOR TREATING FIBROTIC DISEASES (54) Titre: UTILISATION DES CALIX(N)ARENES POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES FIBROTIQUES (57) Abstract <p>The invention concerns the use of calix(n)arenes for making a medicine for treating fibrotic diseases. The diseases treated can in particular be acute fibrosis caused by trauma and chronic fibrosis of major organs. Said calix(n)arenes are advantageously designed for topical treatment of the skin.</p> (57) Abrégé <p>Utilisation des calix(n)arènes pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des maladies fibrotiques. Les maladies traitées peuvent être en particulier les fibroses aiguës dues à des traumatismes et les fibroses chroniques des organes majeurs. Les calix(n)arènes sont avantageusement destinés au traitement topique de la peau.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Utilisation des calix(n)arènes
pour le traitement des maladies fibrotiques

La présente invention a pour objet l'utilisation des calix(n)arènes pour le traitement des maladies fibrotiques.

Les tissus conjonctifs (os, cartilage, peau, tendon etc...) sont essentiels à l'intégrité structurale des vertébrés, les molécules de la matrice
5 extracellulaire assurant le soutien des tissus et organes.

La matrice extracellulaire a de nombreuses implications en pathologie incluant plusieurs maladies fibrosantes du foie, du rein, du poumon et de la peau où son dépôt excessif et ectopique entraîne les phénomènes de cicatrisation, et/ou nécrose et des dysfonctionnements organiques. Les
10 composants macromoléculaires de la matrice extracellulaire comprennent les collagènes, les protéoglycanes, l'élastine, d'autres glycoprotéines structurales, des enzymes extracellulaires et des facteurs de croissance, la plupart d'entre eux interagissant avec une grande diversité de récepteurs de la surface cellulaire. L'assemblage des collagènes et de l'élastine en fibres insolubles,
15 responsables de l'intégrité structurale des tissus conjonctifs est stabilisé par la formation de liens covalents intra- et inter-moléculaires. La formation de ces liens covalents est assurée par l'action d'une enzyme extracellulaire, la lysyl-oxydase et par une glycosylation non enzymatique.

La réticulation initiée par la lysyl oxydase est un facteur essentiel
20 dans les pathologies fibrosantes du foie (Konishi et al., (1985) Gastroenterol. 89, 709-715; Wakasaki et Ooshima, 1990, Biochem. Biophys. Res. Commun., 166,1201-1204, Murawaki et al., 1991, Hepatology 14, 1167-1173; Sommer et al.,1993 Lab. Invest. 69, 460-470, Ricard-Blum et al., 1993 Cell. Mol. Biol. 39, 723-727) de la peau (Ricard-Blum et al 1996
25 Gastroenterol.111, 172-182), du poumon (Counts et al., 1981 Pharmacol. Exp. Therap.219, 675-678 ; Hameleinen et al., 1995, 270, 21590-21593) et toutes les autres formes de fibrose (Ma et al., (1995) J. Oral Pathol. Med.24, 407-412). Elle joue également un rôle important dans la réaction stromale et intervient de ce fait dans l'invasion tumorale (Peyrol et al., 1997 Amer. J.
30 Pathol. 150, 497-507).

La lysyl oxydase est sécrétée dans la matrice extracellulaire sous forme d'un précurseur de 50 Kda et transformée en protéine mature de 30 kDa par coupure enzymatique de la partie N-terminale du pro-peptide . Quatre variants de l'enzyme ont été décrits. Cette enzyme a été isolée et caractérisée
35 à partir de divers tissus conjonctifs (Kagan, Biology of extracellular matrix,

321-398 1986; Kagan et Trackman, Am. J. respir. Cell. Mol. Biol, 5, 206-210, 1991).

Des inhibiteurs spécifiques de la lysyl oxydase ont été décrits tels que le β amino-propionitrile (β APN; $K_i = 6 \mu\text{M}$) (Kagan, 1994 précédemment cité). Malheureusement, l'utilisation du β APN dans le traitement des maladies fibrosantes est exclue en raison de sa toxicité. Diverses diamines ont aussi été décrites comme inhibiteurs de la lysyl oxydase (Gacheru et al. J. Biol. Chem. 264, 12963-12969 (1989)).

Les calix(n)arènes sont une catégorie d'oligophénols cycliques provenant de la réaction entre des phénols para-substitués et des formaldéhydes en présence d'une base. Ils ont récemment été décrits comme pouvant être utilisés pour le traitement des thromboses, et comme agents antiviraux.

Ainsi, le brevet US 5 409 959 décrit une méthode de traitement de la thrombose consistant à administrer par la voie intra-veineuse ou subcutanée ou par inhalation une quantité efficace de calix(n)arènes.

Le brevet US 5 441 983 quant à lui décrit l'administration de calix(n)arènes pour traiter des infections dues à des virus à enveloppe tels que les virus de l'herpès, VSH-1 ou VSH-2. L'administration par injection et l'administration topique de ces composés sont décrites.

Les inventeurs ont montré qu'il était possible de traiter les maladies fibrotiques par des calix(n)arènes.

La présente invention est donc relative à l'utilisation des calix(n)arènes pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des maladies fibrotiques.

On entend par maladie fibrotique selon la présente invention, toute pathologie des tissus fibreux générant une fibrose, et en particulier des pathologies aboutissant à une dégénérescence des tissus fibreux.

De telles pathologies peuvent être:

* les fibroses aiguës dues à des traumatismes:

- cicatrisation suite à des opérations chirurgicales (de l'abdomen, des yeux, des mains, de la colonne vertébrale, ainsi qu'arthroplastie et angioplastie),
- infections (fibrose pulmonaire)
- blessures (mains)
- brûlures (cicatrisation hypertrophique)

DA.

Le juillet 10 1998

- traitements par radiations ionisantes et chimiothérapie
- traitements avec les lasers (cornée)

*les fibroses chroniques des organes majeurs:

- foie
- 5 • poumons
- reins
- coeur
- peau

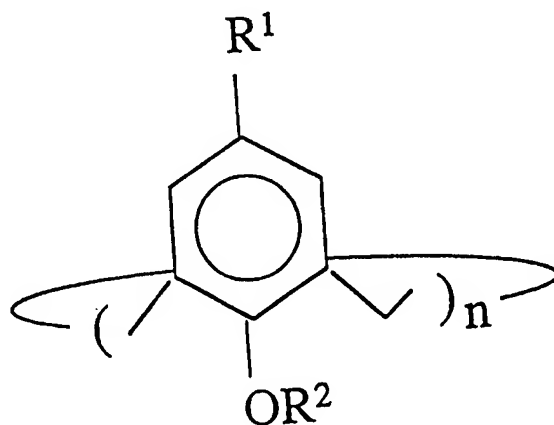
*d'autres maladies fibro-prolifératives:

- 10 • sclérodermie
- pathologies chéloïdes
- athérosclérose

La présente invention est particulièrement destinée au traitement topique de la peau, notamment la cicatrisation de la peau.

- 15 Préférentiellement, les calix(n)arènes sont choisis pour leur capacité à inhiber substantiellement l'activité lysyl oxydase. De manière avantageuse, ces molécules présentent une concentration inhibant à 50% l'activité lysyl-oxydase (IC₅₀) inférieure à 100 mM et préférentiellement inférieure à 10 mM.

- 20 Les calix(n)arènes particulièrement adaptés au traitement des maladies fibrotiques, sont ceux présentant la formule I suivante:



dans laquelle:

- R₁ représente un groupe alkyle, alkylamide, acyle, aryle, carboxyle,
- 35 sulfonyle ou phosphonyle, éventuellement substitué

- R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe acyle, ou un groupe amide, éventuellement substitué,

- n est un nombre entier compris entre 4 et 8, et leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

5 Les groupes alkyle et acyle sont préférentiellement des groupes en C_1 à C_{10} , encore plus préférentiellement en C_2 à C_6 , éventuellement substitués.

Préférentiellement, le groupe aryle est un groupe en C_5 à C_{20} , encore plus préférentiellement en C_5 à C_{10} . Il est avantageusement un groupe
10 phényle, biphényle, ou phényle substitué par un groupe carbohydrate.

Un tel carbohydrate peut être un résidu glycosyle, maltosyle, mannosyle ou galactosyle.

Avantageusement les groupes phényles sont substitués en position para.

15 Selon un mode de mise en oeuvre préférentiel de l'invention, le groupe R_1 représente un groupe SO_3H , éventuellement sous forme de sel.

De manière préférentielle, n est égal à 6.

Un composé pouvant être utilisé de manière particulièrement avantageuse pour traiter les maladies fibrotiques est celui dans lequel n est
20 égal à 6, R_1 représente un groupe SO_3H et R_2 un atome d'hydrogène.

Préférentiellement, les calix(n)arènes sont mis sous la forme de sels de lithium, de sodium, de potassium, de rubidium ou de césium.

Les composés répondant à la formule générale I peuvent être fabriqués comme décrits par ARENA et al.(1992, Supramolecular Chemistry
25 1, 19-24) par réaction de phénols substitués en position para par le groupe R_1 , d'un aldéhyde en présence d'une base, suivie d'une terbutylation et d'une substitution électrophile en présence de H_2SO_4 .

Certains de ces composés sont commercialisés. En particulier, le calix(6)arène dans lequel n est égal à 6, R_1 représente SO_3H et R_2 un atome
30 d'hydrogène, qui constitue un mode de mise en oeuvre préférentiel de l'invention est commercialisé par la Société ACROS (Geel West - Belgique) sous la référence 29 026-0010.

Les voies d'administration de ces composés dépendent des pathologies à traiter. Ces modes d'administrations sont déterminés par
35 l'homme du métier.

Une méthode de traitement des maladies fibrotiques comprend en substance une étape d'administration au sujet à traiter d'une dose thérapeutiquement efficace d'un ou plusieurs calix-n-arènes. Cette administration peut être effectuée de manière topique s'il s'agit par exemple
5 d'une maladie de peau.

Elle peut être néanmoins effectuée de toute manière connue de l'homme du métier, et notamment par injection, de manière sous-cutanée, ou par inhalation.

Les doses de calix(n)arènes administrées aux patients sont à évaluer
10 en fonction de la pathologie à traiter, et de divers autres paramètres connus de l'homme du métier, tel que le poids du patient.

A titre indicatif, le traitement de maladies fibrotiques cutanées est effectué par application d'une dose comprise entre 1 μ g et 1g de calix(n)arènes, dans un véhicule approprié.

15 Un avantage particulier des calix(n)arènes est leur faible toxicité par rapport aux inhibiteurs connus de la lysyl-oxydase.

La présente invention est en outre relative à un procédé d'inhibition de l'activité lysyl oxydase comprenant la mise en contact de la lysyl oxydase et d'un calix(n)arène. Elle a aussi pour objet un procédé d'utilisation des
20 calix(n)arènes pour inhiber l'activité lysyl oxydase.

La présente invention est illustrée sans pour autant être limitée par l'exemple qui suit.

La figure illustre l'inhibition de l'activité de la lysyl-oxydase par un calix (6) arène selon l'invention ($n = 6$; $R_2 = H$; $R_1 = SO_3Na$).

25

EXEMPLE : Inhibition de la lysyl oxydase par un calix(6) arène selon l'invention ($n = 6$, $R_2 = H$; $R_1 = SO_3Na$).

Matériels et méthodes.

30

1. Purification partielle de la lysyl-oxydase d'aorte bovine

Ce protocole est inspiré de celui de (WILLIAMS et KAGAN, Anal. Biochem. 149, 430-437, 1985), et de (KAGAN et al. Biochem. J. 177, 203-
35 214 (1979)), qui a été sensiblement modifié.

Toutes les étapes sont effectuées à 4 °C ou dans la glace.

De l'aorte bovine foetale broyée est rincée par du tampon NaCl 0,12M, NaPi 16 mM, pH 7,7 puis par du NaPi 16 mM, pH 7,7 (tampon PB). La lysyl oxydase est extraite du résidu par de l'urée 4 M (concentration finale dans le tampon PB). Le surnageant obtenu après centrifugation à 10.000 g pendant 30 minutes est dilué deux fois dans du PB puis incubé avec de la DEAE-cellulose pendant 3 heures. La résine est mise en colonne et rincée successivement par du tampon PB contenant de l'urée 2M, du tampon PB puis du tampon PB contenant du NaCl 0,4 M.

La lysyl oxydase est éluée à partir de la DEAE-cellulose par de l'urée 6M dans du tampon PB. Les fractions présentant une absorbance à 280 nm sont réunies et dialysées pendant une nuit contre du tampon PB en présence de gel de Bleu de Cibacron (Biorad). Le gel est ensuite mis en colonne, et après des rinçages successifs par du tampon PB, du tampon PB-NaCl 1M et à nouveau du tampon PB, la lysyl oxydase est éluée du gel de Bleu de Cibacron par de l'urée 6 M dans du tampon PB.

L'éluat, appelé EB1 est centrifugé pour éliminer les agrégats, filtré (0,45 µm) puis concentré par ultrafiltration avec une membrane ayant un seuil de 10.000 Da. Cette fraction concentrée (1,7 mg/ml de protéines) est diluée dans différents milieux pour le dosage de l'activité.

2) Dosage de l'activité de la lysyl-oxydase

Le dosage a été effectué comme décrit par CRONSHAW et al. (Matrix 13, 255-266, 1993) et SHACKLETON et HULMES (Anal Biochem., 185, 359-362, 1990), d'une manière sensiblement modifiée.

100 µl de ³H élastine suspendus dans un tampon de dosage (0,1M Na₂B₄O₇, 0,15 M NaCl, pH 8,0) sont mis dans un tube de microcentrifugeuse. 700 µl du tampon de dosage, et 100 µl de lysyl oxydase sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à l'aide d'un vortex, puis incubé à 37°C durant des durées variables. Après incubation, la réaction est arrêtée en plaçant le tube de microcentrifugeuse dans de la glace puis en ajoutant 100 µl, d'acide trichloracétique à 50% (Poids/Volume). L'élastine est ensuite récupérée par centrifugation à 12.000 g durant 5 minutes à 2°C. 700 µl du surnageant sont transférés dans un microconcentrateur (Amicon Microcon 3), qui est centrifugé

à 14.000 g durant 2 heures à 20°C . Durant la centrifugation les molécules de faible poids moléculaire passent à travers la membrane d'ultrafiltration (seuil de 3.000 kDa) et sont récupérés dans la chambre inférieure du microconcentrateur.

- 5 Afin de mesurer le relargage du tritium, 400 µl de l'ultrafiltrat sont mélangés avec 3,6 ml du réactif « Aquasafe 300 Plus » commercialisé par la Société Zinsser Analytic (MAIDENHEAD, Grande-Bretagne), puis le comptage est effectué dans un compteur à scintillation liquide durant 10 minutes.

10

Résultats:

- La figure illustre l'inhibition de l'activité lysyl-oxydase par le calix(6)arène ($n = 6$, $R^1 = SO_3Na$, $R_2 = H$). Ce produit est obtenu par mise en
15 solution dans un tampon adéquat du sulfonate ($n = 6$, $R_1 = SO_3H$, $R_2 = H$) commercialisé par la Société ACROS (GEEL WEST , Belgique) sous la référence 29.026-0010.

La concentration en calix(6)arène, nécessaire pour inhiber 50% de l'activité de lysyl-oxydase est de 1,2 mM.

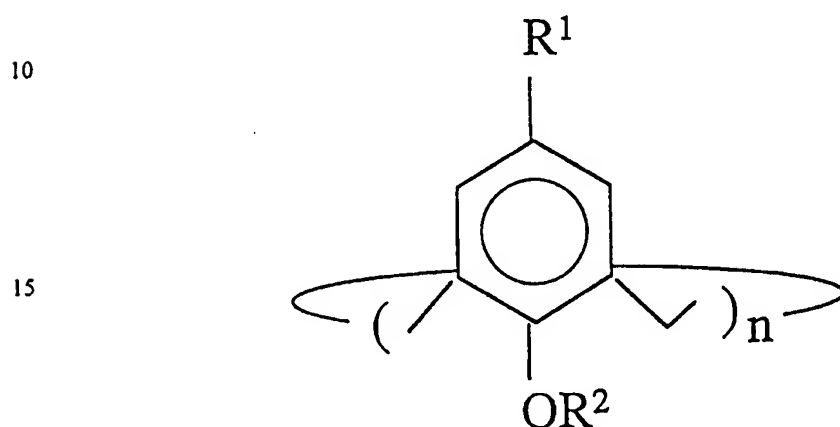
20

REVENDICATIONS

1. Utilisation des calix(n)arènes pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des maladies fibrotiques.

2. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que les calix(n)arènes inhibent substantiellement l'activité lysyl oxydase.

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisée en ce que les calix(n)arènes présentent la formule I suivante:



dans laquelle:

- R_1 représente un groupe alkyle, alkylamide, acyle, aryle, carboxyle, sulfonyle ou phosphonyle, éventuellement substitué,

- R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe acyle ou un groupe amide, éventuellement substitué,

- n est un nombre entier compris entre 4 et 8, et leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que R_1 représente un groupe SO_3H .

5. Utilisation selon l'une des revendications 3 et 4 caractérisée en ce que n est égal à 6.

6. Utilisation selon l'une des revendications 3 à 5 caractérisée en ce que R_2 est un atome d'hydrogène.

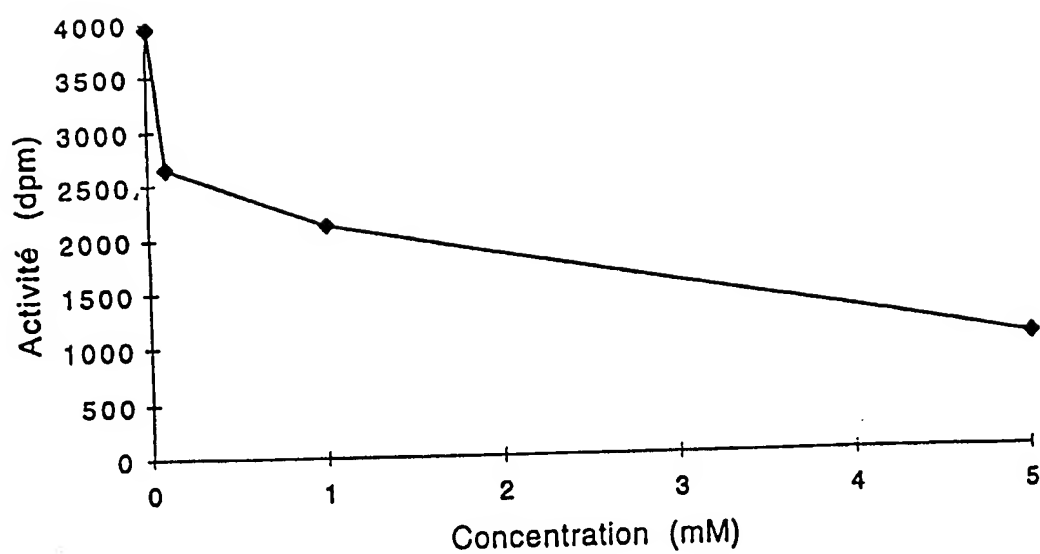
7. Utilisation selon l'une des revendications 3 à 6 caractérisée en ce que le calix-n-arène est tel que n est égal à 6, R_1 est un groupe SO_3H et R_2 est un atome d'hydrogène.

5 8. Utilisation selon l'une des revendications 3 à 7 caractérisée en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel de lithium, de sodium, de potassium, de rubidium ou de césium.

9. Procédé d'inhibition de l'activité lysyl oxydase comprenant la mise en contact de la lysyl oxydase et d'un calix-n-arène.

10 10. Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que le calix-n-arène présente la formule I selon la revendication 3.

11. Utilisation des calix(n)arènes pour inhiber l'activité lysyl oxydase.

$\frac{1}{1}$ 

FIGURE

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01922

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/05 A61K31/18 A61K31/66 A61K31/74

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 40746 A (TRUSTEES OF BOSTON UNIVERSITY ET AL.) 19 December 1996 (1996-12-19) page 1 -page 8 ---	
A	US 4 997 854 A (HERBERT M. KAGAN ET AL.) 5 March 1991 (1991-03-05) column 1, line 20 -column 3, line 34 ---	
A	EP 0 374 440 A (MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 27 June 1990 (1990-06-27) page 1 -page 4 ---	
A	WO 94 03165 A (GENELABS TECHNOLOGIES INC) 17 February 1994 (1994-02-17) page 9, line 8 -page 11, line 17 & US 5 409 959 A cited in the application -----	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 1999

Date of mailing of the international search report

10/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alvarez Alvarez, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01922

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9640746 A	19-12-1996	AU 6049796 A	30-12-1996
US 4997854 A	05-03-1991	NONE	
EP 374440 A	27-06-1990	US 5120764 A	09-06-1992
		AU 618855 B	09-01-1992
		AU 4430389 A	10-05-1990
		DK 543189 A	02-05-1990
		JP 2180855 A	13-07-1990
WO 9403165 A	17-02-1994	US 5409959 A	25-04-1995
		AU 5000193 A	03-03-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demi Internationale No

PCT/FR 99/01922

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K31/05 A61K31/18 A61K31/66 A61K31/74		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 40746 A (TRUSTEES OF BOSTON UNIVERSITY ET AL.) 19 décembre 1996 (1996-12-19) page 1 -page 8 ---	
A	US 4 997 854 A (HERBERT M. KAGAN ET AL.) 5 mars 1991 (1991-03-05) colonne 1, ligne 20 -colonne 3, ligne 34 ---	
A	EP 0 374 440 A (MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 27 juin 1990 (1990-06-27) page 1 -page 4 ---	
A	WO 94 03165 A (GENELABS TECHNOLOGIES INC) 17 février 1994 (1994-02-17) page 9, ligne 8 -page 11, ligne 17 & US 5 409 959 A cité dans la demande -----	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">3 novembre 1999</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">10/11/1999</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Alvarez Alvarez, C</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem: Internationale No

PCT/FR 99/01922

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9640746 A	19-12-1996	AU 6049796 A	30-12-1996
US 4997854 A	05-03-1991	AUCUN	
EP 374440 A	27-06-1990	US 5120764 A	09-06-1992
		AU 618855 B	09-01-1992
		AU 4430389 A	10-05-1990
		DK 543189 A	02-05-1990
		JP 2180855 A	13-07-1990
WO 9403165 A	17-02-1994	US 5409959 A	25-04-1995
		AU 5000193 A	03-03-1994